

مدیریت سرطان های تمایز یافته تیروئید

Management of Differentiated Thyroid Cancer

پیش گفتار

سرطان تیروئید مجموعه ای از تومورهای غدد درون ریز است که شامل:

- کارسینوم های تمایز یافته (پاپیلاری، فولیکولی، مهاجم فولیکولار کپسول دار، و آنکوسیتیک)
- سرطان های با درجه بالا و کم تمایز،
- سرطان آناپلاستیک (غیر متمایز)،
- و سرطان مدولاری تیروئید.

بیش از ۹۰٪ موارد (Sporadic) هستند و از جهش های سوماتیک ناشی می شوند؛ تنها استثنا، سرطان پاپیلاری پس از مواجهه با تشعشع یونیزان در کودکی است. سندرم های ارثی عمدتاً در سرطان مدولاری تیروئید (تا ۲۵٪) و به ندرت در سرطان های غیرمدولاری (۱-۲٪) دیده می شوند.

در آمریکا، شیوع سرطان تیروئید از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۵ بیش از دو برابر شد، اما مرگ و میر تقریباً ثابت ماند؛ این افزایش عمدتاً ناشی از تشخیص بیشتر تومورهای کوچک و کم خطر پاپیلاری بود. از ۲۰۱۵ به بعد، بروز سالانه حدود ۱٪ کاهش یافته و مرگ و میر همچنان حدود ۰.۴ تا ۰.۵ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر باقی مانده است. حدود ۵۰٪ موارد به طور تصادفی در تصویربرداری گردن کشف می شوند.

هدف این مرور، ارائه بینش های عملی درباره مدیریت متناسب با ریسک و بررسی گزینه های درمانی جدید برای سرطان های کم خطر و پرخطر است.

چکیده

مدیریت مدرن و متناسب با ریسک سرطان تیروئید شامل طبقه بندی ریسک به عنوان یک فرآیند فعال و پویا است که با تشخیص یک ندول تیروئید آغاز می شود و در تمام طول مسیر بالینی تشخیص، نظارت فعال یا درمان، و پیگیری ادامه می یابد. برنامه های مدیریت اولیه که ریشه در مرحله بندی کلینی کوپا تولوژیک دارند و می توان آن ها را با مشخصه های خطر مولکولی تومور بیشتر دقیق کرد، بر اساس سیر طبیعی بیماری و پاسخ به درمان، در طول زمان تدوین و اصلاح می شوند. در این مقاله یک چارچوب بالینی برای تصمیم گیری درمانی ارائه شده که می توان از آن برای مقایسه، بررسی تفاوت ها و تشریح خطرات، فواید نسبی و ترجیحات بیمار که جزء لاینفک توسعه یک برنامه مدیریت شخصی سازی شده هستند، استفاده کرد. مدیریت مدرن سرطان تیروئید بر پایه طبقه بندی پویا و متناسب با ریسک است؛ فرآیندی که از لحظه کشف یک ندول تیروئید آغاز می شود و در تمام مراحل تشخیص، نظارت فعال، درمان و پیگیری ادامه می یابد. برنامه درمانی ابتدا بر اساس مرحله بندی کلینی کوپا تولوژیک طراحی می شود و سپس با ویژگی های مولکولی تومور دقیق تر می گردد. این برنامه در طول زمان و بر اساس سیر طبیعی بیماری و پاسخ بیمار به درمان اصلاح می شود. این مقاله یک چارچوب تصمیم گیری بالینی ارائه می کند که به پزشک و بیمار کمک می کند خطرات، فواید و ترجیحات فردی را مقایسه کنند و به یک برنامه مدیریتی شخصی سازی شده برسند.

نمونه هایی از کاربرد این چارچوب شامل:

- نظارت فعال در سرطان پاپیلاری کم خطر، گزینه های درمانی حداقلی در سرطان های کم خطر و سرطان های با خطر متوسط، و درمان های سیستمیک در سرطان های پیشرفته تیروئید.



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمدا | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



molbio®

INNOVATE • IMPACT • INSPIRE



immuno concepts



FENGHUA



瀚远基因 SUPERYEARS

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۱



تا اوایل دهه ۲۰۰۰، درمان استاندارد تقریباً برای همه بیماران شامل تیروئیدکتومی کامل، برداشت غدد لنفاوی، ید رادیواکتیو و سرکوب دائمی TSH بود. اما کارآزمایی‌های جدید نشان دادند که بسیاری از بیماران کم‌خطر به ید رادیواکتیو نیاز ندارند. این داده‌ها مسیر درمان را به سمت رویکرد فردمحور و سازگار با خطر تغییر دادند.

انواع تومور و پاتوژنز مولکولی

طبقه‌بندی دقیق خطر نیازمند شناخت نام‌گذاری، ویژگی‌های مولکولی و ارتباطات بالینی در سیستم‌های بافت‌شناسی مدرن است. در طبقه‌بندی جدید سازمان جهانی بهداشت، سرطان‌های منشأ گرفته از سلول فولیکولی بر اساس بافت‌شناسی، میزان تمایز و پروفایل مولکولی دسته‌بندی می‌شوند. این طبقه‌بندی جدید ارتباط بهتری میان نوع تومور و ویژگی‌های بالینی ایجاد می‌کند، از جمله:

- خطر عود موضعی یا دوردست
- احتمال پاسخ به ید رادیواکتیو
- احتمال FDGavid بودن تومور
- احتمال وجود یک هدف درمانی قابل هدف‌گیری برای درمان سیستمیک

در نظر گرفتن ریسک و مزایا در تصمیم‌گیری مدیریتی

راهنماهای بالینی جدید تقریباً در همه مراحل تشخیص، درمان و پیگیری، رویکرد فردمحور و سازگار با خطر را توصیه می‌کنند. طبقه‌بندی خطر اکنون یک فرایند پویا است که:

- از زمان شناسایی ندول مشکوک آغاز می‌شود،
 - پس از جراحی ادامه می‌یابد،
 - و در هر ویزیت پیگیری بر اساس پاسخ بیمار بازنگری می‌شود.
- راهنمای ۲۰۲۵ انجمن تیروئید آمریکا نیز همین مسیر را دنبال می‌کند: تشخیص، ارزیابی خطر-فایده، تصمیم‌گیری درمانی و ارزیابی پاسخ. این مسیر از ابتدا تا انتهای درمان همراه «پزشک و بیمار» پیش می‌رود و توصیه‌ها بر اساس بازارزیابی مداوم خطر، فایده و عوامل فردی تنظیم می‌شوند.
- در دستورکار جدید توصیه نشده که ارزیابی ژنومی به‌طور روتین در زمان تشخیص انجام شود؛ اما اگر اطلاعات ژنومی در دسترس باشد، می‌تواند طبقه‌بندی خطر را دقیق‌تر و تصمیم‌گیری درمانی را هدایت کند.
- همچنین با حساسیت بالای ابزارهای تشخیصی امروزی،

نمای کلی

سرطان تیروئید شایع‌ترین سرطان در نوجوانان و جوانان است، هرچند میانگین سنی تشخیص حدود ۵۰ سال است. شیوع در زنان ۳ تا ۴ برابر مردان است. سرطان پاپیلاری حدود ۸۵-۹۰٪ کل موارد را تشکیل می‌دهد. در زمان تشخیص:

- ۹۵٪ بیماران بیماری محدود به گردن دارند،
 - کمتر از ۵٪ متاستاز دوردست دارند.
- پیش‌آگهی بسیار خوب است:
- بقای ۵ ساله در بیماری محدود به گردن بیش از ۹۸٪،
 - در بیماران جوان با متاستاز دوردست بیش از ۹۰٪،
 - و در بیماران مسن با متاستاز دوردست حدود ۵۰٪ است.

مدیریت سرطان تیروئید تمایز یافته؛

زیر بنای دگرگونی‌ها در رویکردهای مدیریتی تازه

- افزایش شدید بروز سرطان تیروئید در سه دهه گذشته که بیشتر به خاطر تشخیص اتفاقی و تشخیص سریع‌تر تومورهای پاپیلاری کم‌خطر بوده است؛ تومورهایی که اهمیت بالینی محدودی دارند اما اغلب به درمان‌های غیرضروری منجر شده‌اند.
- طبقه‌بندی سرطان‌های تیروئید اکنون بر پایه ویژگی‌های بافت‌شناسی، میزان تمایز و پروفایل مولکولی انجام می‌شود.
- برخلاف گذشته که طبقه‌بندی خطر یک ارزیابی ثابت پس از جراحی بود، امروز این فرایند پویا است و از زمان کشف ندول آغاز می‌شود و تا پایان پیگیری ادامه دارد.
- تصمیم‌گیری درمانی دیگر فقط بر خطر عود یا مرگ‌ومیر تکیه ندارد؛ بلکه ترجیحات بیمار، ارزش‌ها، اهداف درمانی و همکاری چندرشته‌ای نیز در نظر گرفته می‌شود.
- در بیماران منتخب با سرطان پاپیلاری کم‌خطر، گزینه‌های حداقلی مانند نظارت فعال یا ابلیشن تحت هدایت سونوگرافی می‌توانند جایگزین قابل قبول تیروئیدکتومی باشند.
- در سرطان‌های پیشرفته، درمان‌های هدفمند ژنی و مهارکننده‌های چندکینازی (MKIS) پیشرفت چشمگیری ایجاد کرده‌اند.

بسیاری از کانون‌های بسیار کوچک سرطان تیروئید شناسایی می‌شوند که ممکن است نیاز فوری به درمان نداشته باشند.

کاهش شدت پیگیری طولانی‌مدت

در گذشته، بیماران مبتلا به سرطان تیروئید معمولاً تا سال‌ها تحت پیگیری مداوم قرار می‌گرفتند. رویکرد سازگار با خطر اکنون تلاش می‌کند بیمارانی را شناسایی کند که پیگیری طولانی‌مدت برای آن‌ها سودی ندارد و احتمال شناسایی عود مهم یا بهبود بقا بسیار کم است.

راهنمای ۲۰۲۵ انجمن تیروئید آمریکا نخستین گام‌های عملی را برای کاهش شدت پایش ارائه کرده است:

- توقف سونوگرافی‌های پایشی ۵ تا ۸ سال پس از درمان اولیه
- توقف پایش بیوشیمیایی روتین (تیروگلوبولین و آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین) ۱۰ تا ۱۵ سال پس از درمان
- این توصیه‌ها فقط برای بیماران کم‌خطر با پاسخ عالی و پایدار (بهبودی کامل) اعمال می‌شود.

شناسایی بیماران در وضعیت «بهبودی کامل» ارزش روانی، مالی و پزشکی دارد؛ این بیماران می‌توانند مراقبت خود را به پزشک مراقبت اولیه بسپارند و در صورت نبود علائم جدید، نیازی به پایش روتین ندارند.

ادغام خطر درمان، فایده درمان و ترجیحات بیمار

در رویکرد سازگار شده با شدت خطر، شدت و نوع مداخله باید با خطر فردی سرطان هماهنگ باشد (خطر مرگ اختصاصی، عود، متاستاز دوردست یا تهاجم موضعی). اما تصمیم‌گیری فقط بر پایه خطر سرطان نیست؛ خطرات درمان، فواید درمان و ترجیحات بیمار نیز باید وارد معادله شوند.

با گسترش استفاده از نظارت فعال (برای تومور اولیه) و پایش فعال (برای بیماری پایدار یا عودکننده)، ارزیابی فواید و خطرات درمان فوری در برابر درمان تأخیری اهمیت بیشتری یافته است.

در چارچوب تصمیم‌گیری درمانی:

- بیمار تلاش می‌کند خطرات و فواید نسبی گزینه‌ها را درک کند.
- پزشک تلاش می‌کند ارزش‌ها، اولویت‌ها و اهداف بیمار را بفهمد.

- پزشک نقش مشاور با تجربه را دارد که مسیرهای مختلف را می‌شناسد و با ادغام خواسته‌های بیمار با خطرات و فواید هر گزینه، مسیر مناسب را پیشنهاد می‌کند.
- اگر اختلاف نظر وجود داشته باشد، باید گزینه‌های قابل قبول دوباره بررسی شوند و گفت‌وگو ادامه یابد تا به یک برنامه مشترک برسند.

مدیریت سازگار با خطر در نظارت فعال

راهنماهای بالینی، نظارت فعال را جایگزینی مناسب برای جراحی فوری در بیماران منتخب با سرطان پاپیلاری کم‌خطر تأیید می‌کنند؛ یعنی تومورهای مشکوک یا تأیید شده پاپیلاری با حداکثر اندازه ۱ سانتی‌متر.



الگوی نظارت فعال

- انجام سونوگرافی سریالی تیروئید و غدد لنفاوی گردن: هر ۶ تا ۱۲ ماه به مدت ۱ تا ۲ سال. سپس با فواصل طولانی‌تر تا زمانی که پایداری بیماری تأیید شود.



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۱

شواهد بالینی

یک متآنالیز بزرگ شامل ۵۶۸۵ بیمار نشان داد:

- بقای اختصاصی بیماری: ۱۰۰٪
 - پیشرفت بیماری: ۱۴.۵٪
 - متاستاز دوردست: فقط ۱ مورد از ۳۲۲۲ بیمار (۰.۳٪)
 - بررسی‌های دیگر نیز نشان داده‌اند:
 - افزایش قطر ≤ 3 میلی متر: حدود ۲ تا ۱۱٪
 - افزایش حجم $< 50\%$: حدود ۱۶ تا ۲۶٪
 - متاستاز غدد لنفاوی: ۱.۴ تا ۱۰٪
- برخی نشانگرهای زیستی (سن، پروفایل مولکولی، عروق تومور، میکروکلسیفیکاسیون) می‌توانند احتمال پیشرفت را تا حدی پیش‌بینی کنند، اما معیار حذف از نظارت فعال نیستند.
- در صورت نیاز به مداخله تأخیری (به دلیل پیشرفت یا انتخاب بیمار)، نتایج جراحی مشابه نتایج بیمارانی است که از ابتدا جراحی شده‌اند.

درمان‌های سیستمیک

مهارکننده‌های مولتی‌کیناز

مهارکننده‌های مولتی‌کیناز که مسیرهای VEGFR و سایر کینازهای انکوژنیک را مهار می‌کنند، بر اساس کارآزمایی‌های فاز ۳، برای سرطان‌های پیشرفته تیروئید تأیید شده‌اند.

شواهد کلیدی

- کارآمدی سورافنیب (DECISION) و لنواتینیب (SELECT): در بهبود قابل توجه بقای بدون پیشرفت بیماری در سرطان تیروئید تمایز یافته مقاوم به ید رادیواکتیو، وونداتانیب (ZETA) و کابوزانتینیب (EXAM): بهبود بقای بدون پیشرفت بیماری در سرطان مدولاری پیشرفته.

تصمیم‌گیری برای شروع درمان

با توجه به رواج عوارض جانبی مهارکننده‌های مولتی‌کیناز و در بسیاری از بیماری‌هایی که دارای پیشرفت آهسته و بدون علامت دارند، تصمیم‌گیری برای آغاز درمان می‌تواند متفاوت باشد.

- در بیماری کم علامت و کم حجم، تأخیر در شروع درمان و ادامه نظارت ممکن است بهترین گزینه باشد.
- در بیماری با بار بیشتر یا رشد سریع، شروع زود هنگام درمان مناسب‌تر است.

این تصمیم باید مشترک بین بیمار و تیم درمانی گرفته شود و با راهنمای ۲۰۲۵ انجمن تیروئید آمریکا هم خوانی دارد.

درمان‌های اختصاصی ژن

در بسیاری از سرطان‌های تیروئید، تغییرات مولکولی با

نظارت فعال، پرتودرمانی و درمان‌های سیستمیک

نظارت فعال در ندول‌های نامشخص

نظارت فعال می‌تواند برای ندول‌های تیروئید با سیتولوژی نامشخص (اغلب ضایعات فولیکولی با جهش‌های RAS) در نظر گرفته شود، اما ایمنی و اثربخشی طولانی مدت آن هنوز قطعی نیست. بررسی مطالعات نشان می‌دهد:

- ۱۵ تا ۳۰٪ از این ندول‌ها طی ۲ تا ۵ سال بزرگ می‌شوند.
- برخلاف سرطان پاپیلاری، سرطان‌های فولیکولی تمایل به متاستاز دوردست از طریق عروق دارند که در سونوگرافی قابل تشخیص نیست.

با این حال، اگر ندول نامشخص کمتر از ۲ سانتی متر باشد، خطر سرطان کم است و در بسیاری از بیماران، خطر جراحی بیشتر از خطر سرطان محسوب می‌شود. در بیمارانی که رویکرد حداقلی را ترجیح می‌دهند، نظارت فعال می‌تواند گزینه مناسب باشد.

تابش پرتو خارجی

تابش پرتو خارجی همراه با شیمی‌درمانی همچنان یکی از ارکان درمان چندوجهی سرطان آناپلاستیک تیروئید است.

اما برای سرطان‌های تمایز یافته یا مدولاری قابل برداشت که فقط ویژگی‌های پاتولوژیک پرخطر دارند (مثل تهاجم موضعی، حاشیه مثبت یا درگیری ساختارهای مجاور)،

قابلیت هدف‌گیری وجود دارد:

- BRAF V600E در تا ۸۰٪ سرطان‌های پاپیلاری
- جهش‌های RET، NTRK1/3، ALK، RAS
- جهش‌های RET در اغلب سرطان‌های مدولاری
- BRAF V600E در حدود ۳۰٪ سرطان‌های آناپلاستیک

اثر بخشی درمان‌های هدفمند

در سرطان‌های تمایز یافته مقاوم به ید رادیواکتیو و سرطان مدولاری، درمان‌های RET، TRK و BRAF بسیار مؤثر و دارای ایمنی قابل قبول هستند و بیشترین گزینه خط اول محسوب می‌شوند. از آنجا که عوارض این درمان‌ها خفیف است، نیازی به تأخیر درمان برای جلوگیری از اثرات سمی نیست، چون هنوز شواهدی مبنی بر «درمان قطعی» وجود ندارد، برخی بیماران با بیماری کم‌حجم و رشد آهسته ممکن است نیاز به شروع زودهنگام داشته باشند.

موارد استثنایی

- در سرطان پاپیلاری مثبت BRAF V600E، درمان هدفمند BRAF هنوز جایگزین مهارکننده‌های مولتی‌کیناز به عنوان خط اول نشده است.
- در سرطان آناپلاستیک مثبت BRAF V600E، درمان هدفمند BRAF استاندارد مراقبت است.
- مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (point check Immune inhibitors) (ICPi) در سرطان آناپلاستیک (به تنهایی یا همراه درمان هدفمند) فعالیت قوی دارند.
- در سایر سرطان‌های تیروئید، اثر این داروها محدود است، احتمالاً به دلیل ریسپتورهای ایمنی پایین سلولهای تومورال.

درمان نئوادجوانت (Neoadjuvant Therapy)

در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید حجیم، تهاجمی و غیرقابل جراحی، تجربه درمان نئوادجوانت در سال‌های اخیر رو به گسترش است. بررسی‌ها روی گروه بیماران و کارآزمایی‌های کوچک نشان داده‌اند که:

- استفاده نئوادجوانت از مهارکننده‌های مولتی‌کیناز یا درمان‌های هدفمند ژن می‌تواند کارایی‌های داشته باشد:
- می‌تواند قابلیت برداشت تومور را افزایش دهد،
- میزان جراحی ناقص را کاهش دهد،
- و عوارض جراحی را کم کند، بدون اینکه خطرات حین عمل افزایش یابد.

در سرطان آناپلاستیک تیروئید با جهش BRAF V600E، شروع فوری درمان هدفمند BRAF همراه با مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (ICPi) به عنوان درمان نئوادجوانت، گزینه‌ای جدید در برخی بیماران است.

نتیجه‌گیری

طبقه‌بندی خطر در سرطان تیروئید یک فرآیند پویا است که با گذشت زمان تکامل می‌یابد. بنابراین، پزشکان و بیماران باید:

- ترجیحات بیمار
- ارزش‌ها و اهداف فردی
- و درک مشترک از خطرات و مزایای گزینه‌های تشخیصی، درمانی و نظارتی را در تصمیم‌گیری دخیل کنند.
- برنامه‌های مدیریتی سنتی تقریباً فقط بر کاهش خطر سرطان تمرکز داشتند. اما بایستگی مدیریت مدرن نیازمند آن است که بیمار و پزشک درباره: خطرات احتمالی، مزایای بالقوه و اولویت‌های بیمار، به اجماع مشترک برسند. زیرا وقتی رویکرد سازگار با خطر به درستی اجرا شود، می‌تواند:
- گزینه‌های حداقلی یا تهاجمی‌تر را بر اساس نیاز واقعی بیمار انتخاب کند، خطرات را به حداقل برساند.
- مزایا را به حداکثر برساند، و به نتایج بالینی عالی و فردمحور منجر شود.

در پایان، نویسنده‌ی مقاله در مجله نیوانگلند با تمکین به دگرگونی‌های تازه، نقل قولی از جان مینارد کینز می‌گوید:

وقتی حقایق تغییر می‌کنند، من نیز نظرم را تغییر می‌دهم.

منبع:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2416814?logout=true>



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



molbio®

INNOVATE • IMPACT • INSPIRE



immuno concepts



FENGHUA



瀚远基因 SUPERYEARS

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۱